IMUNOTERAPIA NO GLIOBLASTOMA: ABORDAGENS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

IMMUNOTHERAPY IN GLIOBLASTOMA: CURRENT APPROACHES AND FUTURE PERSPECTIVES

Rafaela Fernandes Costa Martins, Eduarda Maria de Jesus Paula, Laís Arnold de Sousa, Maysa Almeida de Paula, Fabiana Henriques Machado de Melo

Universidade Santa Cecília, Curso de Biomedicina
E-mail para contato: rafaela.fcmartins10@gmail.com

RESUMO – O glioblastoma (GBM) é um tumor maligno que atinge o sistema nervoso central, desenvolvendo-se na medula espinhal ou no cérebro. É um tumor agressivo com alto índice de mortalidade devido ao rápido crescimento e à aquisição de resistência às terapias disponíveis. A imunoterapia, uma abordagem terapêutica mais recente, utiliza o próprio sistema imunológico para combater as células tumorais. No momento, existem diversos protocolos clínicos em andamento com resultados promissores. O objetivo desse artigo é avaliar quais as imunoterapias estão sendo utilizadas no tratamento do GBM e quais as perspectivas futuras destas terapias. A metodologia do artigo foi a revisão de trabalhos científicos em diferentes bases de dados, priorizando as mais recentes que abordavam os tipos de imunoterapia no GBM.

Palavras-chave: Glioblastoma; Imunoterapia; Vacina; Células CAR T; células dendríticas.

ABSTRACT – Glioblastoma is a malignant tumor that affects the central nervous system and develops in the spinal cord or brain. It is an aggressive tumor with a high mortality rate due to its rapid growth and acquisition of resistance to available therapies. Immunotherapy is a more recent therapeutic approach that uses the immune system itself to fight tumor cells. There are several clinical trials currently underway with promising results. The objective of the study is to provide information about the current immunotherapies on glioblastoma treatment and future projections. The methodology of the article was to review scientific studies in different databases, prioritizing the most recent ones that addressed the types of immunotherapies in glioblastoma.

Keywords: GBM; Immunotherapy; Immune system; T cells; Vaccine; CAR T cells; Therapies; Immunotherapy in Glioblastoma; DC.

Tipo do trabalho: (X) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão

1 INTRODUÇÃO

O Glioblatoma (GBM) é um tumor que se origina das células gliais localizadas no sistema nervoso central (SNC), que incluem oligodendrócitos, astrócitos, e células ependimárias. A classificação dos gliomas é baseada no tipo celular que o originou, no grau de agressividade e nas características moleculares. O GBM é um astrocitoma grau IV, pois se origina de astrócitos, sendo a forma mais agressiva devido à sua alta capacidade proliferativa e aquisição de resistência aos tratamentos disponíveis, apresentando pior prognóstico e alto índice de mortalidade. Possui alta incidência, representando 15% de todos os cânceres cerebrais e estando entres os 12 tumores mais frequentes no Brasil, segundo a publicação da USP *[5]*.

A imunoterapia refere-se a um tratamento que visa utilizar o próprio sistema imunológico para combater as células tumorais. É baseada em estratégias que ativem o sistema imune do paciente a reconhecer e eliminar as células cancerosas. A toxicidade dessas terapias depende da medicação utilizada e combinada, mas tende a ser menor, comparada à radio e quimioterapia.

Nosso sistema imunológico é extremamente importante para a defesa do nosso organismo contra patógenos e consiste em barreiras naturais e adquiridas. O sistema imune natural é aquele que tem o primeiro contato com o antígeno, enquanto a adquirida é a mais específica, ou seja, a que executa uma resposta mais direcionada. A imunidade natural é mediada por diferentes células, entre elas, macrófagos e células dendríticas, as quais através da apresentação de antígenos, formam a conexão com a imunidade adquirida. A resposta imune específica é executada pelos linfócitos B, células produtoras de anticorpos, e pelos linfócitos T CD4+ e CD8+. Os linfócitos T CD4+ coordenam a resposta imune, aumentando a eficácia da resposta imunológica, enquanto os linfócitos T CD8+ são células com atividade citotóxica.

O objetivo deste artigo é analisar quais imunoterapias, que têm como alvo o GBM, estão em andamento atualmente e quais são as suas perspectivas futuras.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia utilizada para a pesquisa deste trabalho baseou-se em uma revisão da literatura, utilizando-se de artigos acadêmicos, livros e revistas encontrados, como a National Library of Medicine (PubMed), além de site de notícias, como CNN ou BBC News.

Realizou-se pesquisas a partir de combinações de palavras-chave, como 'Immunotherapy in glioblastoma', 'Glioblastoma and current perspectives', 'Glioblastoma and current perspectives', Epidemiology in glioblastoma´, ´Incidence of glioblastoma` e ´Current therapies for glioblastoma`, considerando artigos e publicações em português e em inglês. Como critério de seleção as publicações mais recentes, entre 2020 a 2024, e artigos que abordavam o tema de forma mais clara e direta, nos mesmo período, alinhando-se aos objetivos do estudo, foram priorizados para serem citados e abordados no artigo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A imunoterapia é uma terapia utilizada em diversos cânceres, inclusive no glioblastoma. Existem diferentes protocolos clínicos baseados na imunoterapia que estão sendo desenvolvidos, os quais serão abordados nesse artigo.

3.1 Imunoterapia no Glioblastoma

A ideia da imunoterapia é a eliminação da doença de forma mais específica, e portanto, mais eficiente e com menos toxicidade [12]. Porém, o GBM tem características que o tornam um ambiente imunossupressor, sendo uma delas a secreção de citocinas pela micróglia, o sequestro de linfócitos T na medula óssea e a presença da barreira hematoencefálica (BHE). A BHE protege o cérebro da circulação sanguínea periférica e também é parcialmente responsável pela resistência terapêutica exibida pelo GBM. Portanto, estudos que tenham como objetivo encontrar estratégias que evitem ou amenizem a ação da BHE na inibição da imunoterapia estão em andamento. No momento existem 88 ensaios clínicos de imunoterapia em andamento para o GBM, indicando que essa estratégia terapêutica é promissora no combate ao GBM [6].

3.2 Terapias com Células T CAR

Os CARs (chimeric antigen receptor) são receptores sintéticos projetados para direcionar as células T a reconhecer e eliminar células tumorais que expressam um antígeno alvo específico na superfície. As CARs geralmente possuem um domínio extracelular de reconhecimento do antígeno e um domínio transmembrana que interage e ativa a sinalização

intracelular. A terapia envolve a modificação genética das células T retiradas de um paciente, as quais são em seguida reinfundidas no paciente.

A superexpressão do receptor de interleucina (IL)-13 IL13Rα2 é observada em vários tipos de câncer, incluindo no GBM com uma estimativa >75% *[7].* A sinalização de IL 13 via ativação de IL13Rα2 resulta na ativação da via PIK3, promovendo a proliferação de células tumorais. Estudos pilotos mostraram aumento da sobrevida global com a utilização das células CAR-T que têm como alvo o IL13Rα2, no entanto, houve recidiva do GBM e a optimização do protocolo de desenvolvimento de outras células CAR-T está em desenvolvimento.

Protocolos clínicos que têm como alvo receptores do tipo tirosino-quinase como ErbB2/HER2 e do EGF também estão em desenvolvimento. Ambos receptores estão superexpressos no GBM, sendo o ErB2/HER2 elevado em 41% das amostras de GBM e o EGFR sendo o mais prevalente no GBM. Em um estudo de fase I, 17 pacientes com GBM recorrente foram tratados com células CAR-T tendo como alvo o ErB2/HER2. Os resultados mostraram que o tratamento foi bem tolerado e aumentou a sobrevida global em 11 meses. Já nos pacientes com amplificação do gene EGFR, foi observado o aumento da sobrevida global em 8 meses.

3.3 Vacina contra o Glioblastoma

As terapias baseadas em vacinas têm como objetivo ativar a resposta antitumoral através da introdução de células T que reconhecem antígenos imunogênicos presentes somente nas células tumorais, ou antígenos associados ao tumor. Diferentes estudos de fase clínica estão em andamento tendo como alvo proteínas superexpressas GBM. Nestes protocolos observa-se o co-tratamento com vacinas e quimioterápicos, o que tem aumentado a resposta terapêutica.

A vacina SurVaxM, que elicita uma resposta imune contra a proteína survinina, proteína anti-apoptótica altamente expressa nas células GBM, mostrou-se promissora, aumentando a sobrevida global em aproximadamente cinco meses. No protocolo clínico NCT04013672, está sendo avaliada a combinação da SurVaxM com o imunoterápico pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga inibe a via de PD1, permitindo a resposta imune contra as células tumorais.

Elias Sayour, oncologista pediátrico da UF Health e autor sênior do estudo, informa sobre o método utilizado e sua descoberta, ao CNN, o qual é importante para o desenvolvimento e

inovação para o tratamento contra o glioblastoma. Foi desenvolvida uma vacina contra glioblastoma utilizando o RNA mensageiro (RNAm) do próprio tumor, sendo o diferencial em sua composição, o qual potencializou a resposta do sistema imunológico. A vacina utiliza RNAm e nanopartículas lipídicas, tecnologia semelhante à vacina do COVID-19 *[2]*.

O desenvolvimento de tal vacina utiliza as células tumorais do próprio paciente para desenvolver esse agente, sendo partículas aglomeradas, ativando o sistema imunológico de uma forma mais potente, identificando o tumor e o atacando. Para que ocorra a potencialização, é administrada intravenosa.

A produção de vacinas com células dendríticas (DC) inclui o isolamento de DCs do corpo do paciente, o carregamento do antígeno tumoral, a maturação de DCs via citocinas e a reinjeção de DCs no corpo do paciente. Há diversos ensaios clínicos que investigam vacinas DC estão em andamento, a maioria é ensaios de fase I ou II que investigam diferentes cargas de DC.

4 CONCLUSÃO

O tratamento do glioblastoma continua sendo um desafio, apesar dos inúmeros estudos na área e o andamento de diferentes protocolos clínicos. Foram citadas no artigo imunoterapias utilizando células CAR T e vacinas, mas existem outras metodologias que estão sendo desenvolvidas. Apesar dos avanços observados com o uso de células T CAR na geração de uma reposta antitumoral, algumas limitações precisam ser vencidas, entre elas, a disponibilidade de moléculas-alvo que estejam presente em todas as células tumorais.

Em relação às vacinas, inúmeros protocolos clínicos que utilizam a terapia combinada com anticorpos monoclonais estão em andamento. O câncer é uma doença de saúde pública mundial com aumento da incidência devido ao aumento da expectativa de vida da população e do seu estilo de vida. Portanto, apesar dos resultados promissores, mostramos que mais pesquisas na área são essenciais, o que demonstra que investimentos precisam ser direcionadas para esta área de inovação tecnológica.

Dessa maneira, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas determina a erradicação ou aumento da sobrevida dos pacientes com GBM, melhorando a sua qualidade de vida. Além disso, gostaria de agradecer os apoiadores do trabalho, minhas colegas e em especial a professora orientadora Fabiana H. M. Melo pela orientação no desenvolvimento do artigo, e

pela oportunidade a Universidade Santa Cecília, espero que futuramente possamos realizar outros artigos em prol a saúde e informação.

5 REFERÊNCIAS

1. Scott C. Litin, MD: Mayo Clinic Family Health Book. Glioblastoma. Jan. 10, 2023
2. Maraccini, Gabriela. CNN Brasil: Nova vacina para o câncer potencializa resposta imune contra tumor cerebral. May, 08, 2024
3. Turnbull, Tiffanie. BBC News, Sydney: O médico que descobriu tratamento ao buscar cura para o próprio câncer. Feb, 15, 2024
4. Mariz, Fabiana. Jornal da USP: No futuro, tratamento contra o câncer deve combinar dois tipos de imunoterapia, sugere estudo. Aug, 05, 2022
5. Larotonda, Bruna. Jornal da USP: Glioblastoma: descoberto mecanismo capaz de reverter resistência do tumor cerebral à radioterapia. Aug, 15, 2023
6. Ahmad Bakur Mahmoud, Reham Ajina, Sarah Aref, Manar Darwish, May Alsayb, Mustafa Taher, Shaker A. AlSharif , Anwar M. Hashem and Almohanad A. Alkayyal. Pubmed, National Library of Medicine: Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme. Oct, 12, 2022.
7. Ugur Sener, Michael W. Ruff , Jian L Campian. Pubmed, National Library of Medicine: Immunotherapy in Glioblastoma: Current Approaches and Future Perspectives. June, 24, 2022;23(13):7046.
8. Yuan Rui 1, Jordan J. Verde. Pubmed, National Library of Medicine: Overcoming delivery barriers in immunotherapy for glioblastoma. May, 30, 2021;11(6):2302-2316.
9. Ziren Kong, Yu Wang, Wenbin Ma. Pubmed, National Library of Medicine: Vaccination in the immunotherapy of glioblastoma. Dec, 11, 2017;14(2):255-268.
10. Zheng, Y., Carrillo-Perez, F., Pizurica, M. et al. Spatial cellular architecture predicts prognosis in glioblastoma. Nat Commun 14, 4122 (2023).
11. Wang, Feihu et al, Self-assembling paclitaxel-mediated stimulation of tumor-associated macrophages for postoperative treatment of glioblastoma, Proceedings of the National Academy of Sciences (2023).
12. Academy National of Medicine: Imunoterapia: Custo, Acesso e Efetividade. June, 17, 2021.
13. University of California - Los Angeles Health Sciences. "Study could help explain why certain brain tumors don't respond well to immunotherapy." ScienceDaily. ScienceDaily, 1 September 2023.